

**БЕЛЫЙ**

**Сергей Алексеевич**

**ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ МОНОНУКЛЕАРНОЙ  
ФРАКЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Хубулава Геннадий Григорьевич** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шнейдер Юрий Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФГБУ "Федеральный центр высоких медицинских технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Борщев Глеб Геннадьевич** - доктор медицинских наук, доцент, ректор Института усовершенствования врачей, профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Донаканян Сергей Агванович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6–8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава и на сайте <https://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_\_ года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.050.03  
доктор медицинских наук,

**Боровец Сергей Юрьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются серьезной проблемой современного здравоохранения, распространение которых практически достигло уровня неинфекционной пандемии (Ситникова М.Ю. и соавт., 2012, 2017; Мареев В.Ю. и соавт., 2017; Benjamin E.J. et al., 2017; Bowen, T.J. et al. 2020). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выявляется у миллионов больных в нашей стране, причем более половины — это пациенты с тяжелым течением заболевания на уровне III–IV функционального класса по NYHA (Фомин И.В., 2016; Braunwald E., 2013, 2015; Dunlay S.M. et al., 2014). Существуют эффективные методы лечения этого состояния: сердечная ресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы, кардиомодулирующая терапия. Однако их действие направлено на небольшие популяции пациентов и выполняется по четким показаниям (Tomasoni D. et al., 2019). Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с симптомами ХСН тоже дает хорошие результаты только при наличии у пациентов достаточного объема жизнеспособного миокарда (Акчурин Р.С. и соавт., 2017) Трансплантация сердца, достигнув плато в начале 2000 годов, выполняется в мире на уровне 5000 операций в год. Имплантация искусственного левого желудочка (ИЛЖ), получив второе рождение при переходе на устройства постоянного тока, достигла уровня более 3000 в год (Braunwald E., 2013, 2015). Этого явно недостаточно для решения проблемы. На данном этапе только современная медикаментозная терапия может охватить такое число больных с ХСН и повлиять на выживаемость и качество жизни этой тяжелой группы пациентов (Kula A.J. et al., 2016; Ponikowski P. et al., 2016; Yancy C.W. et al., 2017).

Помимо ХСН существуют и другие проблемы в лечении пациентов с ИБС. Больные с рефрактерной стенокардией представляют достаточно многочисленную и тяжелую группу пациентов, так как выполнить им традиционные методы прямой реваскуляризации невозможно (по разным причинам), а максимальная медикаментозная терапия не позволяет контролировать симптомы заболевания. Поэтому такие больные имеют низкое качество жизни и являются серьезной нагрузкой для здравоохранения (Беришвили И.И. и соавт., 2015; Бокерия Л.А. и соавт., 2016; Cheng K. et al., 2018; Gallone G. et al., 2020).

Операция АКШ, является самой эффективной хирургической технологией для улучшения прогноза у больных с ИБС. Однако и она имеет минусы — недолговечность работы наложенных аутовенозных шунтов. Поэтому действительно имеется серьезная необходимость разработки новых медицинских подходов для лечения таких пациентов (Бокерия Л.А. и соавт., 2013; Deb S. et al., 2012; Marino M. et al., 2020).

Возможно, что внедрение клеточных технологий в клиническую практику станет эффективным методом для лечения больных с ИБС. В костном мозге содержатся все известные на сегодняшний день стволовые клетки, а также иммунные клетки миелоцитарной и лимфоцитарной линии разной степени зрелости. Поэтому необходимо использовать именно моноклеарную фракцию костного мозга, которая содержит все указанные клетки. На основании большого количества экспериментальных данных можно научно обосновать следующие механизмы действия клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (АМФКМ): процессы кардиомиогенеза (Orlic D. et al., 2001; Wojakowski W. et al., 2010, 2011; Salybekov A.A. et al., 2018; Zuppo D.A. et al., 2018; Yellamilli A. et al., 2020) и васкулогенеза (Asahara T. et al., 1999; Kamihata H. et al., 2001; Henry T.D. et al., 2018; Ferraro B. et al., 2019; Murohara T. et al., 2020; Perrotta F. et al., 2020), противовоспалительное (иммуномодулирующее) и антиремоделирующее действие (Alestalo K. et al., 2015; Epstein S.E. et al., 2018; Romano M. et al., 2019; Kino T. et al., 2020; Nair N. et al., 2020; Wagner M.J. et al., 2020). Научная гипотеза: применение клеток АМФКМ будет эффективно для лечения пациентов с ИБС.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Исходя из выше сказанного, лечение сердечно-сосудистых заболеваний сосредоточено, главным образом, на замедлении их прогрессирования. Подходы, которые воздействуют на патогенетическую природу этих заболеваний, отсутствуют (Jessup M., 2014; Gheorghide M. et al., 2016; Tomasoni D. et al., 2019). Одним из таких подходов может стать применение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (АМФКМ). Ремоделирование сердца при ИБС характеризуется стойкой воспалительной реакцией, повышенным уровнем окислительного стресса, апоптозом кардиомиоцитов, коронарной микроциркуляторной дисфункцией, уменьшением плотности капилляров, нарушением потребления кислорода и энергетического обмена, образованием заместительного и интерстициального фиброза после острого инфаркта миокарда (ОИМ) (Мареев В.Ю. и соавт., 2017; Chan W. et al., 2012; Lee W.W. et al., 2012; Anzai, T. et al., 2013; 2015; Epelman S. et al., 2015; Palazzuoli A. et al., 2015). Как показали экспериментальные исследования, стволовые и другие виды клеток смогут противодействовать этим вредным эффектам и будут способствовать восстановлению сердца. Стволовые клетки обладают свойствами самообновления и могут генерировать, поддерживать и заменять терминально дифференцированные клетки (Давыденко В. В. и соавт., 2011; Бокерия Л.А. и соавт., 2014, 2016; Кливер Е.Н. и соавт., 2015; Karantalis V. et al., 2012; Banerjee M.N. et al., 2018; Vagnozzi R.J. et al. 2018; He L. et al., 2020). Другие клеточные популяции действуют посредством передачи факторов роста, цитокинов и стимулируют эндогенные

регенеративные пути (Shinde A.V. et al., 2015; Hodgkinson C.P. et al., 2016; Kanda M. et al., 2016; Salybekov A.A. et al., 2018; Wang Y. et al., 2020; Wagner M.J. et al., 2020). Однако оптимистические данные, полученные в экспериментальных работах, не нашли полного подтверждения в проведенных клинических исследованиях (Assmus B. et al., 2015; Broughton K.M. et al., 2016; Bolli R. et al., 2017; Banerjee M.N. et al., 2018). Это связано в первую очередь с отсутствием научно-обоснованных методов применения аутологичного клеточного материала в кардиологии. Обоснованию и клинической оценки эффективности и безопасности этих методов для лечения ИБС будет посвящено данное исследование.

### **Цель исследования**

Разработать и обосновать методы клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца и ее осложнений.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и научно обосновать методы клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Оценить клинические результаты лечения больных рефрактерной стенокардией с использованием трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.
3. Оценить клинические результаты лечения больных постинфарктной сердечной недостаточностью с использованием трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.
4. Оценить клинические результаты применения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга во время операции аорто-коронарного шунтирования.
5. Разработать показания и противопоказания к применению аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца.
6. Оценить безопасность применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с ишемической болезнью сердца при краткосрочном и долгосрочном наблюдении.

### **Научная новизна исследования**

Предложен новый подход в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с применением аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.

Применение трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга повышает выживаемость и улучшает качество жизни больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, что

проявляется снижением ее функционального класса и обратным ремоделированием левого желудочка.

Применение трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга способствует улучшению качества жизни пациентов с рефрактерной стенокардией, что проявляется снижением ее функционального класса, зависимости от приема нитроглицерина, улучшением кровоснабжения сердца.

Интраоперационное применение клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) повышает эффективность операции АКШ, улучшая проходимость шунтов, диастолическую и систолическую функцию левого желудочка и способствует улучшению качества жизни, снижению рецидивов заболевания.

Впервые разработаны способы получения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга, которые не требуют специфических лабораторных условий безопасности и позволяют получить эффективное количество жизнеспособных клеток для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца.

Разработан новый способ применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для лечения неоперабельных кардиохирургических больных.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Сформулированы основные научные принципы и разработаны методы применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для клинической практики.

Предложены безопасные, оригинальные способы получения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интракоронарного и интрамиокардиального введения, которые могут быть выполнены в условиях стандартной клинической практики.

Показаны безопасность и клиническая эффективность трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией и интраоперационного применения (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) у больных с ишемической болезнью сердца.

Сформулированы критерии отбора пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией с учетом их амбулаторной подготовки с акцентом на уменьшение провоспалительного фона и факторов риска для лечения клетками аутологичной моноклеарной фракции костного мозга.

Предложенный метод лечения клетками аутологичной моноклеарной фракции костного мозга пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией может быть широко использован в учреждениях практического здравоохранения Российской Федерации

### **Методология и методы исследования**

Работа является клиническим исследованием, в котором использована методология научного познания, реализованная в системном подходе с применением формально-логических, общенаучных, специфических методов и доказательной базы основанной на фактах проведенного научного исследования. Были проработаны отечественные и зарубежные источники литературы с целью глубокого изучения актуальности проблемы, обоснования высказанных предположений, формирования задач исследования. Структура и дизайн работы были определены целью исследования и заключались в разработке и обосновании методов клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для лечения больных ишемической болезнью сердца. Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины, предполагающими использование современных методов диагностики и статистического анализа полученных данных. Используемые методологические основы, позволяющие придерживаться системного подхода, позволили достичь цели исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Интракоронарное и интрамиокардиальное введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга являются научно – обоснованными и безопасными методами, которые повышают эффективность лечения больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией и улучшают результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца.
2. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга повышает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Предложенный метод значительно повышает качество жизни у пациентов с рефрактерной стенокардией.
3. Интраоперационное применение у пациентов с ИБС аутологичной моноклеарной фракции костного мозга существенно улучшает клиническое состояние, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, проходимость коронарных шунтов через 12 месяцев наблюдения и снижает рецидивы заболевания.
4. Аутологичную моноклеарную фракцию костного мозга для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца целесообразно использовать при компенсированных формах заболевания.

5. Концепция альтернативного хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с использованием аутологичной моноклеарной фракции костного мозга является патогенетически обоснованной и может быть использована в практическом здравоохранении.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, достаточным объемом исследования.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: заседании секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества им. Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 2013, 2021); Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2013, 2014, 2015); международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2015, 2016); Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2016, 2018, 2020); международном конгрессе «Сердечная недостаточность. Генная и клеточная терапия» (Севилья, Испания, 2015); 3-ем Всемирном конгрессе «Острая сердечная недостаточность» (Флоренция, Италия, 2016).

По результатам работы опубликованы 33 научные работы, в том числе 20 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации, 3 патента Российской Федерации на изобретение.

#### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения и практические рекомендации диссертации внедрены в работу научно-исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии, используются в учебном процессе кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

#### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственно участие в разработке, научном обосновании и применении клеток АМФКМ, которые были использованы для лечения больных ИБС в данной работе; в планировании диагностических и лечебных мероприятий у 403 больных, включенных в базу данных для оценки эффективности применения АМФКМ; медицинское сопровождение пациентов в течение всего срока наблюдения.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 262 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (включающего 90 отечественных и 530 иностранных источников). Иллюстративный материал представлен 35 таблицами, 35 диаграммами, фотографиями и рисунками.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование проведено в центре сердечно-сосудистой хирургии (руководитель д.м.н. профессор, академик РАН Хубулава Г.Г.) НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Характеристика пациентов

В электронную базу с 2003 г. включены данные о 403 пациентах с ишемической болезнью сердца. Для оценки эффективности и безопасности применения АМФКМ были сформированы следующие группы.

**Группа I.** Пациенты с ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк. (n = 179). В подгруппу лечения вошли 135 человек с ведущим диагнозом стенокардия напряжения 2–4 фк. Для включения пациентов в данную группу были использованы следующие критерии: стенокардии напряжения 2–4 фк., отсутствие признаков ХСН, в том числе нормальные размеры и фракция выброса ЛЖ, невозможность выполнения прямой реваскуляризации миокарда (или она была выполнена ранее). В подгруппу сравнения с использованием установленных критериев было включено 44 пациента. Она была сформирована по множеству параметров, которые обеспечили ее исходную сопоставимость с изучаемой группой. Пациенты были подробно информированы о применении клеток АМФКМ для лечения ИБС и даны исчерпывающие ответы на возникшие вопросы. Все участники исследования подписали информированное согласие на выполнение интракоронарного введения АМФКМ. Общая характеристика больных подгруппы лечения и подгруппы контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Исходные данные пациентов ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк. (группа I)

Показатели	Подгруппа лечения (n = 135)	Подгруппа сравнения (n = 44)	P
Мужчины**	99 (73%)	38 (86%)	0,33
Женщины **	36 (27%)	6 (14%)	0,35
Возраст (лет) *	61 (41–74)	63 (42–76)	0,41
ОИМ — 1 эпизод**	74 (55%)	22 (50%)	1
ОИМ — 2 и более**	28 (21%)	12 (27%)	1
ОИМ — нет**	33 (24%)	10 (23%)	1
Стенокардия напряжения (ф.к.)*	3 (2–4)	3 (2–4)	0,78
Нагрузочный тест (Mets) *	4,6 (2–10)	4 (2–7)	0,213
Нитроглицерин (таб. месяц)*	56 (5–326)	30 (3–176)	0,08
Гипертоническая болезнь **	95 (70%)	32 (73%)	1

Продолжение таблицы 1

Показатели	Подгруппа лечения (n = 135)	Подгруппа сравнения (n = 44)	P
Сахарный диабет 2 типа**	30 (22%)	10 (23%)	1
Курение**	36 (27%)	18 (40%)	0,55
Общий холестерин (ммоль/л)*	5,6 (2,9–8,5)	4,8 (3,3–5,5)	0,26
Рецидив стенокардии после АКШ**	81 (60%)	30 (68%)	0,66
Дистальное поражение коронарного русла**	54 (40%)	14 (32%)	0,77
Однососудистое поражение**	31 (23%)	10 (23%)	1
Двухсосудистое поражение**	1 (23%)	12 (27%)	1
Трехсосудистое поражение**	19 (14%)	8 (18%)	1
Медикаментозное лечение:			
β-блокаторы**	135 (100%)	44 (100%)	1
Аспирин**	135 (100%)	44 (100%)	1
Гипотензивные препараты**	94 (70%)	32 (73%)	1
Короткие нитраты**	135 (100%)	44 (100%)	1
Примечание — * — Me ± межквартильный интервал/(min-max); ** — n/%; ОИМ — острый инфаркт миокарда.			

Критерии исключения: поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА); уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкмоль/л; заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>); экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; непереносимость гидроксиэтилкрахмала; инфекционные заболевания; отказ пациента от исследования.

Длительность наблюдения: 12, 24, 60 месяцев

Конечные точки (клинические и инструментальные):

1. Летальность от ИБС.
2. Изменение функционального класса (ФК) стенокардии напряжения по классификации Канадского общества кардиологов (CCS).
3. Уменьшение использования стандартной медикаментозной поддержки (частота приема и дозы препаратов кардиальной направленности).
4. Количество и длительность госпитализаций в связи с кардиологическими проблемами.
5. Качество жизни по опроснику SF 36.
6. Динамика дефекта перфузии по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом.
7. Динамика показателей нагрузочной пробы, суточного мониторинга ЧСС.

**Группа II:** пациенты с ИБС. ХСН II–IV фк. (NYHA) ( $n = 122$ ).

В подгруппу лечения вошли 100 человек с ведущим диагнозом ХСН II–IV фк. (NYHA). Для включения пациентов в данную группу были использованы следующие критерии: ХСН II–IV фк. (NYHA), невозможность выполнения прямой реваскуляризации миокарда (или была выполнена ранее), увеличение размеров сердца и снижение ФВ ЛЖ менее 50%. В подгруппу сравнения с использованием установленных критериев было включено 22 пациента, которые по множеству параметров обеспечили ее исходную сопоставимость с изучаемой группой (таблица 2). Пациенты были подробно информированы о применении клеток АМФКМ для лечения ИБС и даны исчерпывающие ответы на возникшие вопросы. Все участники исследования подписали информированное согласие на выполнение интракоронарного введения АМФКМ.

Таблица 2 — Исходные данные пациентов ИБС. Хронической сердечной недостаточностью II–IV фк. (группы II)

Показатели	Подгруппа лечения ( $n = 100$ )	Подгруппа сравнения ( $n = 22$ )	p
Мужчины**	92 (92%)	19 (86%)	0,665
Женщины **	8 (8%)	3 (14%)	0,67
Возраст (лет)*	56 (35–76)	56 (40–65)	0,64
ОИМ в анамнезе — 1 эпизод**	51 (51%)	12 (54%)	1
ОИМ в анамнезе — 2 и более**	49 (49%)	10 (46%)	1
ХСН ФК*	3 (2–4)	3 (2–4)	0,36
Тест с 6-минутной ходьбой в метрах*	276 (40–420)	293 (80–410)	0,35
Сахарный диабет 2 типа**	24 (24%)	4 (18%)	0,73
Медиана КДР ЛЖ (мм)*	66 (55–88)	62 (57–72)	0,42
Медиана КСР ЛЖ (мм)*	53 (35–74)	49 (38–54)	0,22
Медиана ФВ ЛЖ (%)*	40 (19–48)	40 (29–48)	0,65
Операция АКШ в анамнезе**	68 (68%)	14 (62%)	0,87
Дистальное поражение коронарного русла**	32 (32%)	8 (38%)	0,69
Медикаментозное лечение:			
Ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину**	100 (100%)	22 (100%)	1
$\beta$ -блокаторы**	100 (100%)	22 (100%)	1
Блокаторы рецепторов к альдостерону**	100 (100%)	22 (100%)	1
Примечание — * — Me $\pm$ межквартильный интервал/(min-max); ** — n/%;			

Критерии исключения: поражение ствола ЛКА; активный миокардит; прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии; уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкмоль/л; заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>); непереносимость ГЭК; экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; инфекционные заболевания, отказ пациента от исследования.

Длительность наблюдения: 12, 24, 60 месяцев.

Конечные точки (клинические и инструментальные):

1. Летальность от ИБС.
2. Динамика ФК проводилась по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA).
3. Динамика размеров левого желудочка (ЛЖ) мм (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ).
4. Динамика фракции выброса (ФВ) ЛЖ, %.
5. Количество госпитализаций в связи с кардиологическими проблемами.
6. Динамика качества жизни по Миннесотскому и опроснику SF 36.
7. Динамика метаболизм глюкозы в миокарде ЛЖ для оценки его жизнеспособности по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

**В группу III:** 102 пациента с ИБС, которые были включены в рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое «Оценка эффективности применения аутологичных мононуклеаров костного мозга в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью» (NCT02059512). Все больные с ИБС поступили на кардиохирургическое отделение № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины с февраля 2013 года по февраль 2015 года для планового кардиохирургического лечения и рассматривались как потенциальные участники.

Критерии включения пациентов в данное исследование были следующими: мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет; стенокардия напряжения, которая нарушает качество жизни пациентов; значимое поражение коронарных артерий с анатомией, подходящей для выполнения АКШ.

Пациенты были подробно информированы о применении клеток АМФКМ для лечения ИБС и даны исчерпывающие ответы на возникшие вопросы. Все участники исследования подписали информированное согласие на выполнение интрамиокардиального и интракоронарного (через наложенные шунты) введения АМФКМ во время операции АКШ.

Критерии исключения: уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л; заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>); экстракардиальные заболевания с дестабилизацией состояния; непереносимость ГЭК, отказ от исследования, инфекционные заболевания.

Рандомизация осуществлялась при помощи программы – генератор случайных чисел  
**подгруппа 0** (подгруппа сравнения) — АКШ и интрамиокардиальное введение 0,9%-ного раствора NaCl по 0,2 мл. в 10 точек выполнено 36 пациентам;

**подгруппа 1** — АКШ и интрамиокардиальное введение АМФКМ по 0,2 мл в 10 точек выполнено 32 пациентам;

**подгруппа 2** — АКШ, интрамиокардиальное (по 0,2 мл в 10 точек) и интракоронарное (через наложенные шунты) введения АМФКМ выполнено 34 пациентам.

Длительность наблюдения: 12 месяцев.

Исходные характеристики пациентов в подгруппах исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Исходные данные больных, которым была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования и применение АМФКМ (группа III)

Показатели	Подгруппа 0		Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
	АКШ		АКШ + АМФКМ (интрамиокардиально)		АКШ + АМФКМ (интрамиокардиально + интракоронарно)		
	36		32		34		
Возраст (лет)	61,3±8,4	45–79	61,6±6,7	47–73	59,3±6,4	51–70	0,48
Пол (ж/м)	6/30		4/28		5/29		
ИМТ*	28,5±3,7	21,3–34,6	28,2±4,7	22,9–44,8	28,3±3,7	22,5–35,3	0,79
СД**	6	16,70%	6	20%	6	17,60%	0,21
ГБ (ст.)**							
2	1	3%	0	100%	0	100%	>0,05
3	35	97%	32		34		
АГ (ст.)**							
0	2	6%	4	12%	4	12%	>0,05
1	5	14%	6	20%	8	23%	
2	14	39%	14	44%	8	23%	
3	15	41%	8	24%	14	42%	
Периферическая артериопатия**	11	30,50%	5	16%	8	23,50%	0,35
ОИМ исходно**							
1	14	39%	20	64%	12	35%	>0,05
2	3	8%	5	16%	12	35%	
3	2	6%	1	4%	2	6%	

Продолжение таблицы 3

Показатели	Подгруппа 0		Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
	АКШ		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально)		АКШ + АМФКМ (интрамио-кардиально + + интракоронарно)		
	36		32		34		
Курение**	6	17%	4	12%	4	12%	0,87
Работа**	19	53%	8	24%	16	47%	0,06
Семейный анамнез ССЗ**	18	50%	14	44%	13	42%	0,79
Дебют ИБС (лет)*	6,1±5,9	1–25	7,5±5,3	1–20	7,2±7,3	1–20	>0,05
до 5 лет	22	61%	23	72%	18	53%	
6–10 лет	8	22%	3	8%	10	29%	
>10 лет	6	17%	6	20%	6	18%	
ФК стенокардии напряжения**							>0,05
3	32	89%	29	92%	30	88%	
4	3	8%	3	8%	3	6%	
безболевая	1	3%	0		1	6%	
ФК СН NYHA**							>0,05
2	28	78%	29	92%	29	88%	
3	3	8%	0	0	2	6%	
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал; ** — n/%; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.							

Показатели шкалы SYNTAX Score представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели шкалы SYNTAX Score у пациентов группы III

Шкала	Подгруппа 0		Подгруппа 1		Подгруппа 2		p
	n = 36		n = 32		n = 34		
SYNTAX Score*	27 ± 10,9	7–56,5	27 ± 6,0	15–36	26 ± 7,1	14–37	0,9
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал.							

Критерии исключения пациентов из исследования: Уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л, заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>), сопутствующие заболевания, с дестабилизацией состояния, непереносимость ГЭЖ, патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет, инфекционные заболевания, отказ пациента от исследования.

Конечные точки (клинические и инструментальные).

1. Изменение функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества кардиологов (CCS).
2. Изменение функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA).
3. Динамика показателей миоглобина, КФК-МВ, тропонина I в раннем послеоперационном периоде.
4. Время искусственного кровообращения, частота самостоятельного восстановления синусового ритма, динамика отделяемого по дренажам.
5. Осложнения в раннем послеоперационном периоде (нарушения ритма сердца, интраоперационный ОИМ, рестернотомия, гидроторакс, гидроперикард).
6. Динамика систолической функции ЛЖ (КДР<sub>инд.</sub>, КДО<sub>инд.</sub>, КСР<sub>инд.</sub>, КСО<sub>инд.</sub>, ФВ ЛЖ) в раннем послеоперационном периоде.
7. Динамика систолической функции ЛЖ (КДР<sub>инд.</sub>, КДО<sub>инд.</sub>, КСР<sub>инд.</sub>, КСО<sub>инд.</sub>, ФВ ЛЖ) через 12 месяцев.
8. Динамика диастолической функции ЛЖ (ИММЛЖ г/м<sup>2</sup>, Е м/с, А м/с, Е/А, DT мс, IVRT мс) через 12 месяцев.
9. Количество выполненных анастомозов и их состоятельность через 12 месяцев.
10. Динамика показателей Сиэтлского опросника качества жизни у больных со стенокардией

#### **Общая характеристика проведенных методов обследования**

1. Клиническое обследование пациента с определением ФК ХСН и стенокардии, выявлением сопутствующих заболеваний.
2. Лабораторную диагностику с проведением как стандартных тестов при подготовке пациента к кардиохирургическим манипуляциям, так и специальных методик.
3. При заборе аутологичных клеток костного мозга проводилась соответствующая подготовка к манипуляции.
4. Тесты с физической нагрузкой: тредмил тест (по модифицированному протоколу «Bruce»), тест с 6-минутной ходьбой.
5. 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ.
6. Методы рентгенологической диагностики, в том числе коронарография.
7. Трансторакальная ЭХОКГ выполнялась на аппарате Vivid 7 по стандартной методике.

8. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с технетрилом.
9. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой и аммонием.
10. Динамика качества жизни больных с ИБС оценивалось с помощью опросников: SF-36, Миннесотского и Сиэтлского.

### **Способы получения и применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга для интракоронарного введения у пациентов с ишемической болезнью сердца**

Метод получения АМФКМ была разработана нами в 2003 г. совместно с кафедрой гематологии нашего университета. За основу был взят метод сепарации костного мозга путем естественной седиментации его клеток в градиенте плотности 6 % гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) с получением слоя ядросодержащих клеток, который четко визуализировался на границе плазмы и слоя эритроцитов. Однако среднее время получения клеточного материала достаточно длительное, в среднем от 2 до 3 часов. Помимо этого, нами был зафиксирован ряд случаев, когда при использовании данного метода получить окончательный продукт не удавалось из-за нарушения оседания фракций костного мозга. Поэтому, для получения стабильных результатов клеточности АМФКМ и сокращения времени на ее получение нами было принято решение использовать центрифугирование. Была исследована эффективность различных режимов центрифугирования со скоростью вращения ротора от 1000 об/мин до 2000 об/мин. Под эффективностью сепарации костного мозга понималось следующее. Визуально определяемая четкая граница между плазмой, слоем ядросодержащих клеток и слоем эритроцитов и максимальный выход клеток костного мозга с маркером CD34+. Оптимальный режим сепарации костного мозга был установлен при скорости вращения ротора 1500 об/мин в течение 15 минут. При оборотах ротора центрифуги до 1500 об/мин, не удавалось получить четкое слоеобразование образца костного мозга. При работе со скоростью более 1500 об/мин получалось четкое разделение образца костного мозга на указанные выше слои, но отмечалось выраженное «проваливание» клеток с маркером CD34+ в слой эритроцитов. Минимальное «проваливание» клеток с маркером CD34+ в слой эритроцитов было отмечено при режиме вращения ротора центрифуги 1500 об/мин. Таким образом, метод получения АМФКМ костного мозга для использования его у больных ИБС в окончательном варианте выполнялся следующим образом. Пациенту в операционной под местной и внутривенной анестезией без интубации выполнялся забор костного мозга из верхней четверти грудины и крыла подвздошной кости. Для этого использовались иглы диаметром 14 G и длиной 5 см и 10 см соответственно. Выполнялась эксфузия 140 мл костного мозга. Для предотвращения тромбообразования использовался гепарин в количестве 15 ед/мл и полученный объем костного мозга помещался в один из трех гематологических контейнеров «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В основной мешок



добавляли 6 % ГЭК до окончательной концентрации 1,5 % и выполняли первое центрифугирование со скоростью вращения ротора 1500 об/мин в течение 15 минут при комнатной температуре. Данный режим центрифугирования позволяет получить четкое разделение на слои полученный образец костного мозга и максимальный выход клеток с маркером CD34+. С помощью плазмоекстрактора слой ядродержащих клеток костного мозга и прилегающие к нему минимальная часть эритроцитов и плазмы переводились в дополнительный контейнер и для получения необходимого объема материала для интракоронарного введения (60 мл) выполнялось второе центрифугирование со скоростью вращения ротора 2000 об/мин. Из контейнера, в котором находилась АМФКМ, забирались пробы для оценки клеточного состава и жизнеспособности трансплантата. После этого магистраль контейнера запаивалась, и он транспортировался в операционную для использования. На всех этапах выделения АМФКМ сохранялась целостность (стерильность) используемой системы «TERUFLEX 450/400» (Terumo). На приведенный выше способ получения АМФКМ получен патент № 2496871 от 27.10.2013 г. Интракоронарная доставка клеток через катетер, выполнялась следующим способом. После пункции лучевой (бедренной) артерии, выполнялась селективная катетеризация левой коронарной артерии и в нее со скоростью 10 мл в минуту вводили 40 мл АМФКМ. В правую коронарную артерию вводили 20 мл клеточного материала (патент № 2250772 от 27 апреля 2005 г.). Перед введением в коронарные артерии АМФКМ пропускали через фильтр с размерами пор 200 мкм. Данные способы получения и введения клеточного материала получили название «трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ».

#### **Метод интраоперационного применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга во время проведения операции аорто-коронарного шунтирования**

В основу получения клеток АМФКМ для интраоперационного применения была положен способ получения АМФКМ для лечения пациентов ОИМ с поздней госпитализации (патент № 2661048 от 11.07.2018 г.) После вводного наркоза, до разреза кожи, выполняли эксфузию 70 мл костного мозга из верхней четверти грудины с помощью иглы диаметром 14G и длиной 5 см из четырех точек. Для предотвращения тромбообразования использовался гепарин в количестве 15 ед/мл и полученный объем костного мозга помещался в один из четырех гематологических контейнеров «TERUFLEX 450/400» (Terumo). В основной мешок добавляли 6 % ГЭК до окончательной концентрации 1,5 % и выполняли центрифугирование со скоростью вращения ротора 1500 об/мин. в течение 15 минут при комнатной температуре. Данный режим центрифугирования позволяет получить четкое разделение на слои полученного образца костного мозга и максимальный выход клеток с маркером CD34+. С помощью плазмоекстрактора слой ядродержащих клеток костного мозга переводился

в первый дополнительный контейнер, а прилегающая к нему минимальная часть эритроцитов во второй. Данная манипуляция выполнялась для того, чтобы минимизировать интрамиокардиальное попадание эритроцитов с клетками АМФКМ. Таким образом, в операционную доставлялись два контейнера. В одном находилась АМФКМ с минимальной примесью эритроцитов. Именно эту клеточную суспензию переводили в инсулиновые шприцы (объем — 1 мл) и вводили интрамиокардиально. Фракцию ядросодержащих клеток костного мозга, которые «проваливаются» в прилегающий слой эритроцитов из второго контейнера вводили интракоронарно через наложенные шунты. На всех этапах выделения АМФКМ сохранялась целостность (стерильность) указанной системы «TERUFLEX 450/400» (Terumo). Операция АКШ выполнялась по стандартной методике в условиях умеренной гипотермии (32–34 °С), стандартной анте-ретроградной кардиopleгии. Подключение аппарата искусственного кровообращения выполнялось по методике аорта — правое предсердие. В качестве кондуитов использовались левая грудная артерия, большая подкожная вена. При наличии аневризмы левого желудочка выполнялась резекция участка дискинезии ЛЖ с последующей линейной пластикой. Интрамиокардиальное введение АМФКМ выполнялось после наложения анастомоза между левой ВГА и ПМЖВ ЛКА. Оно осуществлялось субэпикардиальными инъекциями из расчета 0,2 мл клеточного материала на 1 см<sup>2</sup> в бассейне кровоснабжения ПМЖВ ЛКА и ОВ ЛКА от проксимальных до дистальных участков. Всего выполнялось 10 инъекций. Интракоронарное введение через наложенные шунты выполнялось после заключительной кардиopleгии (перед наложением анастомоза между левой ВГА и ПМЖА). В каждый шунт вводили 5 мл клеточной суспензии.

Клеточный состав АМФКМ оценивался методом проточной цитофлюориметрии. Определялось количество ядросодержащих, моноклеарных клеток костного мозга в абсолютных величинах, клетки с маркерами CD34+ и CD133+ в процентном выражении от ядросодержащих клеток. Жизнеспособность клеток оценивалась молекулярными методами с использованием 7-азоамедина (7ADD). Средние показатели клеточности АМФКМ представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Средние показатели клеточности АМФКМ

Ядросодержащие клетки (10 <sup>8</sup> /60 мл)	Моноклеарные клетки (10 <sup>8</sup> /60 мл)	CD 34+ (%)	CD 133+ (%)	Жизнеспособность (%)
12,5 ± 7,3*	3,3 ± 1,9*	1,2 ± 0,8**	0,54 ± 0,5**	96 ± 2***
Примечание — * — ср. знач ± St. Dev./интервал; ** — % от моноклеарных клеток; *** — % живых клеток от количества ядросодержащих клеток.				

Среднее абсолютное число CD34+ клеток костного мозга на введение было  $4 \pm 1 \cdot 10^6/60$  мл. Среднее абсолютное число CD133+ клеток костного мозга на введение было  $2 \pm 6 \cdot 10^6/60$  мл.

Для статистической обработки полученных данных, использовали программу Statistica for Windows (версия 9,0). Проведена оценка распределения полученных данных (нормальное/ненормальное). Данные по динамике заболевания имели ненормальное распределение, поэтому использовалась непараметрическая статистика. В каждой серии непараметрических показателей рассчитывалась медиана, межквартильный размах. Результаты были представлены по формуле: Me (min–max). Критерий U Манна — Уитни и точный критерий Фишера использовались при сравнении независимых выборок. Непараметрический критерий Фридмана использовался для оценки динамики заболевания во времени в конкретной группе. Выполнялось попарное сравнение зависимых выборок по критерию Вилкоксона, если при оценке по критерию Фридмана были получены статистически значимые различия.

Показатели метаболизма миокарда (выраженные в %), клеточный состав вводимой мононуклеарной фракции имели правильное распределение. Полученные результаты представлены как  $M \pm \sigma$ . Статистическая обработка проводилась по парному критерию t-Стьюдента для повторных измерений. Критерии Пирсона ( $\chi^2$ ) и Фишера использовали для оценки качественных показателей. Критерий Краскела — Уолиса и критерий Вилкоксона были использованы для оценки количественных показателей.

Анализ выживаемости проводили методом Kaplan–Meier с использованием статистического критерия LogRank. Оценивали выживаемость больных в процентах и Me кумулятивной выживаемости в месяцах.

Для анализа дисперсии с учетом различных факторов использовалась модель дисперсионного анализа для зависимых выборок – Repeated Measures ANOVA.

Величина  $p < 0,05$  использовалась для оценки статистической значимости всех получаемых значений.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Клинические результаты лечения больных ИБС**

#### **с использованием трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга**

Методологически работа с пациентами включала 3 основных этапа: предоперационную подготовку; собственно интракоронарное введение АМФКМ; наблюдение пациентов в послеоперационном периоде.

В настоящее время доказано, что в основе прогрессирования ИБС лежит выраженный провоспалительный фон, который поддерживается множеством порочных кругов на уровне органов и систем организма (персистирующее воспаление, выраженная активация нейрогормональных систем, системный застой и т. д.). На фоне этих изменений костный мозг представляет собой смесь провоспалительных клеток с минимальными кардиозащитными свойствами, а в сердце — отсутствует прорегенеративное микроокружение, столь необходимое для эффективного действия клеток АМФКМ. Все факторы риска ИБС гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, несбалансированное питание, гиподинамия вносят свой вклад в провоспалительный фон пациента. Поэтому предоперационная подготовка пациента к применению АМФКМ начиналась на амбулаторном этапе. В первую очередь назначались соответствующие медикаментозные препараты (ингибиторы АПФ/АРНИ,  $\beta$ -блокаторы, БМКР, статины) и титровались до максимальных доз. При признаках системного застоя в обязательном порядке применялись минимально эффективные дозы петлевых диуретиков. С каждым пациентом проводилась беседа о титровании доз основных групп препаратов до максимальных, правильного применения мочегонных препаратов, сбалансированного питания и водного баланса, регулярной аэробной физической нагрузке. Мы добивались максимальной компенсации состояния пациентов с ХСН на амбулаторном уровне. На это обычно требовалось от 3 до 6 месяцев. Для компенсации пациентов с рефрактерной стенокардии требовалось в среднем до 2 месяцев. Основная задача амбулаторного этапа лечения — создать максимальный прорегенеративный фон у каждого пациента с ХСН, рефрактерной стенокардией для применения клеток АМФКМ. При этом решалась еще одна важная задача. Выявить группу пациентов, у которых применение АМФКМ не приведет к улучшению прогноза и качества жизни. В эту группу вошли пациенты с ХСН, которым не удалось назначить необходимую терапию и соответственно компенсировать их состояние. Такие пациенты были направлены в центры выполняющие трансплантацию сердца.

Для выполнения второго этапа, собственно интракоронарного введения АМФКМ пациенты госпитализировались в клинику на 5 дней. Важно подчеркнуть, что после описанного выше амбулаторного этапа предоперационной подготовки у госпитализированных пациентов не было выявлено маркеров системного воспаления (по данным клинического анализа крови, СРБ был менее 3 мг/л). Разработанная методика интракоронарного введения АМФКМ позволила полностью локализовать весь процесс от забора костного мозга до интракоронарного введения клеточного материала в нашем лечебном учреждении и сделать его плановым, хирургическим вмешательством. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения АМФКМ оказывает прорегенеративное, противовоспалительное, антифиброзное, иммуномодулирующее влияние и на периинфарктную зону и на зону жизнеспособного, отдаленного миокарда. Такое сочетанное воздействие на все зоны интереса

в сердце приводит к процессу обратного ремоделирования ЛЖ, нормализации эндотелиальной функции коронарных сосудов.

3 этап — длительное наблюдение за состоянием пациента в послеоперационном периоде. Важно подчеркнуть безопасность разработанного метода интракоронарного введения АМФКМ пациентам с ХСН и рефрактерной стенокардией. Даже тяжелые пациенты хорошо переносили процедуру забора костного мозга и интракоронарного введения АМФКМ. У больных не было даже осложнений характерных для чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и не было летальных исходов во время всего периода госпитализации. В течение всего времени наблюдения (от 4 до 20 лет) за пациентами после применения АМФКМ не было выявлено каких-либо специфических осложнений, в том числе повышенного риска онкологических заболеваний, кальцификации и фибрирования сердца, легких и других органов.

#### **Оценка эффективности трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ в комплексном лечении пациентов I группы**

Через 12 и 24 месяцев в подгруппе лечения отмечалось статистически значимое снижение функционального класса стенокардии напряжения. В подгруппе сравнения статистически значимых изменений функционального класса стенокардии получено не было ( $p < 0,24$ ). Указанные изменения представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Динамика клинического состояния у пациентов ИБС. Стенокардией напряжения 2–4 фк. (группа I) через 12 и 24 месяцев

Динамика функционального класса стенокардии напряжения								
год	подгруппа лечения ( $n = 135$ )				подгруппа сравнения ( $n = 44$ )			
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	
0	3	(2–4)	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	0–1	<b>0,001</b>	3	(2–4)	$p < 0,24$
1	2	(0–3)		1–2	0,763	3	(1–4)	
2	2	(1–4)		0–2	<b>0,004</b>	2	(1–4)	

Также статистически значимые различия в выраженности симптомов стенокардии напряжения были выявлены между пациентами подгруппы лечения и подгруппы сравнения ( $p < 0,001$ ) через 12 месяцев. Исходно у пациентов подгруппы лечения было  $23 \pm 4$  эпизода стенокардии в месяц, у пациентов подгруппы сравнения —  $22 \pm 3$ . Частота приступов стенокардии значительно снизилась в подгруппе лечения до  $6 \pm 2$  эпизода через 12 месяцев

и практически не изменилась в подгруппе сравнения  $20 \pm 3$  эпизода. Это сопровождалось статистически значимым уменьшением количества таблеток нитроглицерина с 56 до 16 через 12 месяцев. Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Динамика приема нитроглицерина пациентами через 12 месяцев наблюдения

Динамика потребления нитроглицерина в месяц (табл.)						
год	подгруппа лечения ( $n = 135$ )			подгруппа сравнения ( $n = 44$ )		
	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
0	56	(3–336)	<b>0,025</b>	30	(3–198)	0,876
1	16	(1–321)		30	(4–283)	

В таблице 8 представлена динамика переносимости физических нагрузок у пациентов группы I.

Таблица 8 — Динамика показателей тредмил-теста в группе I

Динамика показателей нагрузочного теста (Mets)						
год	подгруппа лечения ( $n = 64$ )			подгруппа сравнения ( $n = 23$ )		
	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
0	4,5	(3–10)	0,116	4	(2–7)	0,676
1	7	(4,7–7,2)		4,5	(2–6,8)	

Анализ нарушений ритма в подгруппе пациентов после интракоронарного применения клеток АМФКМ не выявил статистически значимых изменений, как с исходными данными, так и с подгруппой сравнения. В подгруппе лечения эпизоды ишемии статистически значимо уменьшилась до нуля ( $p = 0,012$ ) через 12 месяцев. Данные показатели представлены в таблице 9.

С помощью ОФЭКТ миокарда с технетрилом оценивался общий дефект перфузии миокарда, который статистически значимо уменьшился с 18,3% до 11% ( $p < 0,05$ ) в течение 12 месяцев наблюдения. В течение 3 лет наблюдения за пациентами подгруппы лечения сохранялось улучшение перфузии миокарда ЛЖ после интракоронарного введения АМФКМ. На четвертом году наблюдения отмечалась незначительная отрицательная динамика этого показателя по подгруппе. Динамика указанных показателей представлена в таблице 10.

Таблица 9 — Исходные и через 12 месяцев наблюдения данные суточного мониторирования ЭКГ пациентов группы I

Параметры суточного монитора ЭКГ	Подгруппа лечения (n = 76)		p**	Подгруппа сравнения (n = 36)		p**
	исходно	через 1 год		исходно	через 1 год	
Желудочковые экстрасистолы*	88 (58–3141)	71 (47–7812)	0,223	69 (54–1876)	32 (53–3199)	0,783
Наджелудочковые экстрасистолы*	112 (64–11762)	107 (62–4469)	0,676	132 (89–5367)	123 (78–4516)	0,756
Желудочковая тахикардия*	0 (0–1)	0 (0–5)	0,477	0 (0–18)	0 (0–1)	0,698
Время ишемии (мин)*	5 (1–118)	0 (0–15)	<b>0,012</b>	0 (0–51)	0 (0–15)	0,643
Примечание — * — Me ± межквартильный интервал/(min-max); ** — критерий Вилкоксона.						

Таблица 10 — Динамика дефекта перфузии миокарда у больных из подгруппы лечения по данным ОФЭКТ через 12, 24, 36 и 48 месяцев наблюдения

Сроки наблюдения (месяцы)	Общий дефект перфузии миокарда исходно % Me (min-max)	Общий дефект перфузии миокарда в динамике % Me (min-max)	p
12	18,3 (12,8–28,2)	11 (8–22)	<b>0,05</b>
24	18,3 (12,8–28,2)	13,3 (9,1–25,3)	<b>0,07</b>
36	18,3 (12,8–28,2)	16,2 (8,3–29,2)	0,25
48	18,3 (12,8–28,2)	20,8 (10,8–28,8)	0,65

Оценка качества жизни больных группы I была выполнена с использованием опросника SF-36. Исходно имелось статистически значимое различие по шкале интенсивности боли между изучаемыми подгруппами (по данному показателю подгруппа лечения была более тяжелая). При наблюдении за больными подгруппы лечения в течение двух лет произошло статистически значимое улучшение по всем четырем шкалам «физического здоровья», и по двум шкалам (социальное функционирование и жизненная активность) из четырех «психического здоровья». В подгруппе сравнения статистически значимо изменился только один показатель физического здоровья (таблица 11).

Таблица 11 — Динамика качества жизни у больных группы I исходно, через 1 и 2 года

Год	Подгруппа лечения (n = 135)				Подгруппа сравнения (n = 44)					
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	Критерий Вилкоксона, (p)		
<b>Физическое функционирование (PF) баллы</b>										
0	35	(12–83)	<b>p &lt; 0,009</b>	0–1	<b>0,003</b>	45	(13–87)	p < 0,27	—	
1	60	(31–92)		1–2	0,32	45	(14–91)			
2	68	(18–96)		0–2	<b>0,032</b>	50	(12–86)			
<b>Ролевое функционирование, обусловленное физическим компонентом (RP) баллы</b>										
0	0	(0–52)	<b>p &lt; 0,003</b>	0–1	<b>0,006</b>	0	(0–78)	<b>p &lt; 0,047</b>	0–1	0,335
1	25	(8–64)		1–2	0,798	0	(0–72)		1–2	0,077
2	50	(15–86)		0–2	<b>0,001</b>	75	(21–78)		0–2	<b>0,041</b>
<b>Показатель интенсивности боли (BP) баллы</b>										
0	31	(11–84)	<b>p &lt; 0,005</b>	0–1	<b>0,002</b>	40	(12–87)	p < 0,539	—	
1	62	(30–82)		1–2	0,2	50	(25–92)			
2	44	(12–92)		0–2	<b>0,003</b>	55	(21–80)			
<b>Общее здоровье (GH) баллы</b>										
0	40	(13–75)	<b>p &lt; 0,008</b>	0–1	<b>0,023</b>	45	(14–76)	p < 0,374	—	
1	52	(14–93)		1–2	0,25	50	(12–70)			
2	60	(18–89)		0–2	<b>0,003</b>	50	(13–79)			
<b>Жизненная активность (VT) баллы</b>										
0	40	(15–77)	<b>p &lt; 0,007</b>	0–1	<b>0,002</b>	45	(13–79)	p < 0,763	—	
1	60	(34–83)		1–2	0,23	45	(16–72)			
2	52	(21–81)		0–2	<b>0,007</b>	50	(14–76)			
<b>Социальное функционирование (SF) баллы</b>										
0	45	(11–94)	<b>p &lt; 0,042</b>	0–1	<b>0,032</b>	48	(13–92)	p < 0,727	—	
1	61	(32–96)		1–2	0,674	61	(18–88)			
2	68	(40–100)		0–2	<b>0,023</b>	70	(12–84)			

Опросник SF-36 содержит общий вопрос: «Как бы Вы в целом оценили свое здоровье год назад и сейчас?». Ответы на него представлены в таблице 12.

117 (86%) из 135 больных из подгруппы лечения отметили улучшение своего самочувствия в течение 12 месяцев наблюдения. В подгруппе сравнения таких пациентов было статистически значимо меньше — 10 (23%) из 44.



Таблица 12 — Оценка общего состояния здоровья больных исследуемых подгрупп

Варианты ответов	Подгруппа лечения (n = 135)	Подгруппа сравнения (n = 44)	p*
Значительно лучше, чем год назад	45 (32%)	3 (5%)	<b>0,05</b>
Несколько лучше, чем год назад	72 (54%)	7 (18%)	<b>0,04</b>
Примерно такое же, как год назад	18 (14%)	14 (34%)	0,365
Несколько хуже, чем год назад	0 (0%)	17 (38%)	<b>0,001</b>
Гораздо хуже, чем год назад	0 (0%)	3 (5%)	0,543
Примечание — * — точный критерий Фишера.			

Летальность в группе лечения и группе сравнения составила в течение 5 лет наблюдения 7 и 8% соответственно. Таким образом, улучшение качества жизни этой категории пациентов становится основной целью их лечения.

Статистически значимая положительная динамика функционального класса стенокардии напряжения по CCS через 12 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы лечения, которая сопровождалась увеличением толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста с 4,6 до 7 Mets (в подгруппе сравнения с 4 до 4,5 Mets), уменьшением почти в 4 раза (с 56 до 16 таблеток) количества таблеток нитроглицерина, потребляемого в месяц. Перфузия миокарда оценивалась с помощью ОФЭКТ миокарда с технетрилом, которая была выполнена 42 пациентам из подгруппы лечения. Было выявлено статистически значимое уменьшение дефекта перфузии миокарда с 18,3% до 11% ( $p < 0,05$ ) через 12 месяцев наблюдения. В течение 3 лет наблюдения за этими пациентами медиана площади дефекта перфузии миокарда была меньше исходной. К четвертому году наблюдения было отмечено статистически не значимое расширение площади этой зоны. Таким образом, однократное интракоронарное введение АМФКМ по данным ОФЭКТ миокарда с технетрилом давало стабильный эффект увеличения перфузии миокарда в сравнении с исходными показателями в течение 3 лет наблюдения. Полученные данные ставят вопрос о необходимости повторных интракоронарных введений АМФКМ для получения длительного и стабильного клинического результата.

Предложенная программа демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов стенокардией напряжения 3–4 ФК по CCS без возможности реваскуляризации, способствует уменьшению функционального класса стенокардии, количества потребляемых нитропрепаратов, увеличению толерантности к физической нагрузке, усилению кровообращения миокарда и, как следствие, улучшению качества их жизни. На основании представленного здесь анализа собственных данных по использованию трехсосудистого

неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток АМФКМ у пациентов с РФСт мы можем сформулировать современную концепцию хирургической помощи этой группе больных. Максимальная стабилизация состояния больных со стенокардией напряжения с помощью медикаментозных и иных методов с последующим интракоронарным введением клеток АМФКМ, которое оказывает значительное положительное влияние и может быть рекомендовано как один из основных компонентов хирургического лечения пациентов с рефрактерной стенокардией.

Нами разработаны следующие показания для проведения трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ у пациентов с РФСт:

- стабильные пациенты со стенокардией напряжения 3–4 ФК по ССС;
- нормальные размеры и ФВ ЛЖ;
- переносимость рекомендованной медикаментозной терапии стенокардии напряжения;
- отсутствие возможности проведения АКШ или ЧКВ;
- интеллектуально и психически сохранные пациенты.

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- поражение ствола ЛКА;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
- заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- непереносимость гидроксипроксиэтилкрахмала;
- инфекционные заболевания.

На основании разработанного алгоритма данный метод можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

### **Оценка эффективности трех сосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ в комплексном лечении пациентов группы II**

В подгруппе лечения через 12 и 24 месяцев после интракоронарного введения АМКМ отмечалось статистически значимое снижение функционального класса ХСН, но не в подгруппе сравнения. Указанные изменения представлены в таблице 13.

Это сопровождалось статистически значимым увеличением дистанции пройденной пациентами за шесть минут. Данные представлены в таблице 14.

Дистанция пройденная больными после применения АМФКМ через 12 месяцев увеличилась на 79 метров ( $p = 0,033$ ), через 24 месяца — на 120 метров ( $p = 0,04$ ). Динамика эхокардиографических параметров у пациентов подгруппы лечения представлена в таблице 15.

Таблица 13 — Динамика клинического состояния больных ИБС. Хронической сердечной недостаточностью II–IV фк. (группа II) через 12 и 24 месяцев

Динамика функционального класса ХСН								
год	подгруппа лечения (n = 100)				подгруппа сравнения (n = 22)			
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	
0	3	(2–4)	<b>p &lt; 0,001</b>	0–1	<b>0,001</b>	3	(2–4)	p < 0,28
1	2	(1–3)		1–2	0,753	3	(2–4)	
2	2	(1–3)		0–2	<b>0,004</b>	3	(2–4)	

Таблица 14 — Динамика показателей теста с 6-ти минутной ходьбой у пациентов группы II через 12 и 24 месяца

Динамика показателей теста с 6-ти минутной ходьбой (в метрах)						
год	подгруппа лечения (n = 100)			подгруппа сравнения (n = 22)		
	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
0	276	(80–385)	<b>0,033</b>	293	(68–383)	0,758
1	355	(74–426)		242	(80–361)	
2	396	(108–456)	<b>0,04</b>	240	(62–335)	0,99

Таблица 15 — Динамика данных ЭХОКГ у больных подгруппы лечения исходно, через 1 и 2 года наблюдения

Подгруппа лечения (n = 100)					
год	Динамика конечно-диастолического размера (мм)				
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
0	66	(52–86)	<b>p &lt; 0,043</b>	0–1	<b>0,031</b>
1	64	(51–82)		0–2	0,386
2	63	(50–76)		0–2	0,274
Динамика конечно-систолического размера (мм)					
0	53	(35–74)	<b>p &lt; 0,043</b>	0–1	<b>0,038</b>
1	52	(34–72)		1–2	0,836
2	51	(32–66)		0–2	0,938

Продолжение таблицы 15

Подгруппа лечения (n = 100)					
год	Динамика конечно-диастолического размера (мм)				
	Me	интервал min-max	критерий Фридмана	критерий Вилкоксона, (p)	
Динамика фракции выброса (%)					
0	40	(18–48)	<b>p &lt; 0,0049</b>	0–1	<b>0,009</b>
1	44	(20–58)		1–2	0,333
2	45	(24–62)		0–2	<b>0,0027</b>
Динамика давления в легочной артерии (мм рт. ст.)					
0	40	(20–68)	<b>p &lt; 0,0039</b>	0–1	<b>0,013</b>
1	30	(16–49)		1–2	0,34
2	25	(14–44)		0–2	<b>0,03</b>

У пациентов подгруппы лечения было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и снижение давления в легочной артерии через 12 и 24 месяцев. Отмечалось статистически значимое уменьшение КСР и КДР ЛЖ в течение 12 месяцев наблюдения. Динамика данных ЭХОКГ у пациентов подгруппы сравнения представлена в таблице 16.

Таблица 16 — Показатели ЭХОКГ у больных подгруппы сравнения через 12 и 24 месяцев

Подгруппа сравнения (n = 22)			
год	Me	интервал min-max	критерий Вилкоксона, (p)
Динамика конечно-диастолического размера (мм)			
0	62	(57–76)	0,936
1	65	(58–77)	
2	66	(59–75)	0,674
Динамика конечно-систолического размера (мм)			
0	49	(40–56)	0,891
1	49	(42–58)	
2	50	(40–57)	0,983
Динамика фракции выброса (%)			
0	40	(31–50)	0,472
1	34	(31–50)	
2	34	(26–48)	0,341

Продолжение таблицы 16

Подгруппа сравнения (n = 22)			
Динамика давления в легочной артерии (мм рт. ст.)			
0	37	(28–46)	0,648
1	42	(32–56)	
2	52	(40–64)	0,643

В подгруппе сравнения отмечалось дальнейшее расширение полости ЛЖ. Разница ФВ ЛЖ между подгруппами лечения и сравнения +10% через 12 месяцев наблюдения была статистически значимой.

В подгруппе применения клеток АМФКМ было проведено исследование качества жизни по Миннесотскому опроснику для пациентов с ХСН. Исходный показатель качества жизни у пациентов подгруппы лечения был равен 30. Отмечалось статистически значимое снижение показателя до 20 и 14 через 1 и 2 года соответственно. Полученные данные представлены на рисунке 1.

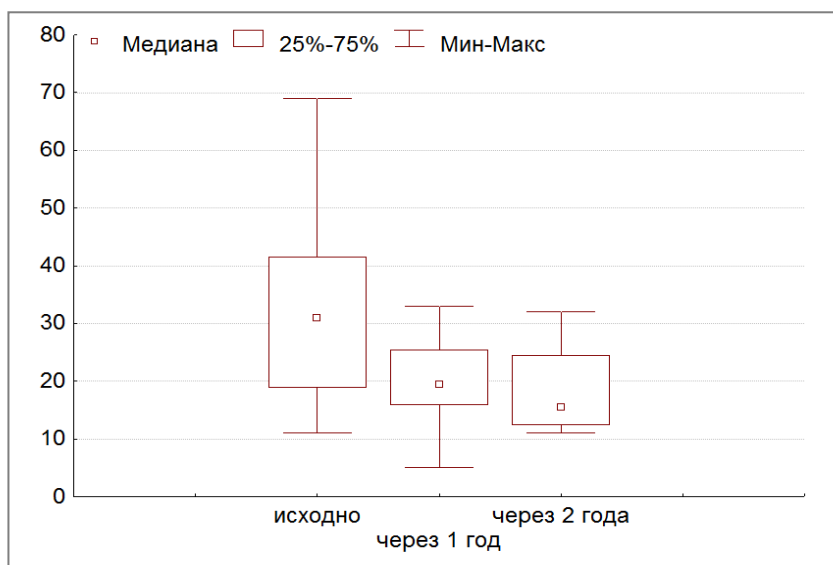


Рисунок 1 — Данные Миннесотского опросника у больных подгруппы лечения исходно, через 1 и 2 года

15 пациентам из группы лечения была выполнена ПЭТ с ФДГ. Учитывая, что меченная фтором глюкоза захватывается только жизнеспособными кардиомиоцитами, было интересно оценить динамику ее накопления в миокарде ЛЖ после интракоронарного введения АМФКМ. Исходное значение накопления РФП в каждом сегменте принимали

за 100%. Общее увеличение накопления ФДГ в миокарде левого желудочка составил +53% ( $p = 0,0001$ ) от исходных показателей. Мы провели сегментарный анализ миокарда ЛЖ до лечения и через 12 месяцев после интракоронарного введения АМФКМ у пациентов, которым было выполнено ПЭТ. Исходно количество жизнеспособных сегментов ЛЖ составило 55,5% от общей площади ЛЖ, поврежденных — 30%, нежизнеспособных — 14,5%. Через 12 месяцев после лечения количество жизнеспособных сегментов увеличилось до 66% (+11,5%), как за счет уменьшения количества поврежденных (–7%), так и за счет уменьшения нежизнеспособных сегментов (–3,5%). Данные представлены на рисунке 2.

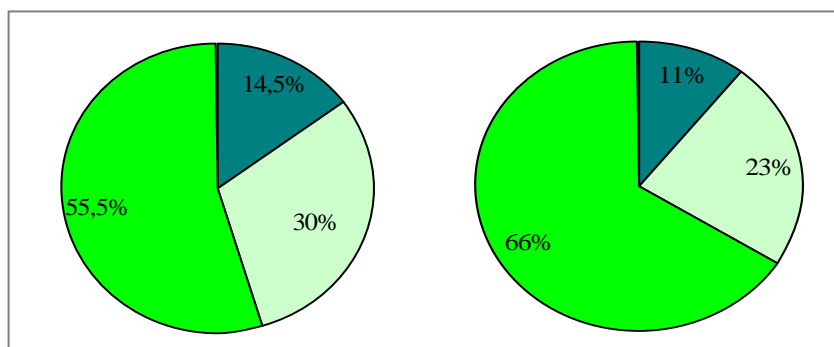


Рисунок 2 — Динамика метаболизма с ФДГ в подгруппе лечения через 12 месяцев

На рисунке 3 представлены показатели выживаемости пациентов группы II.

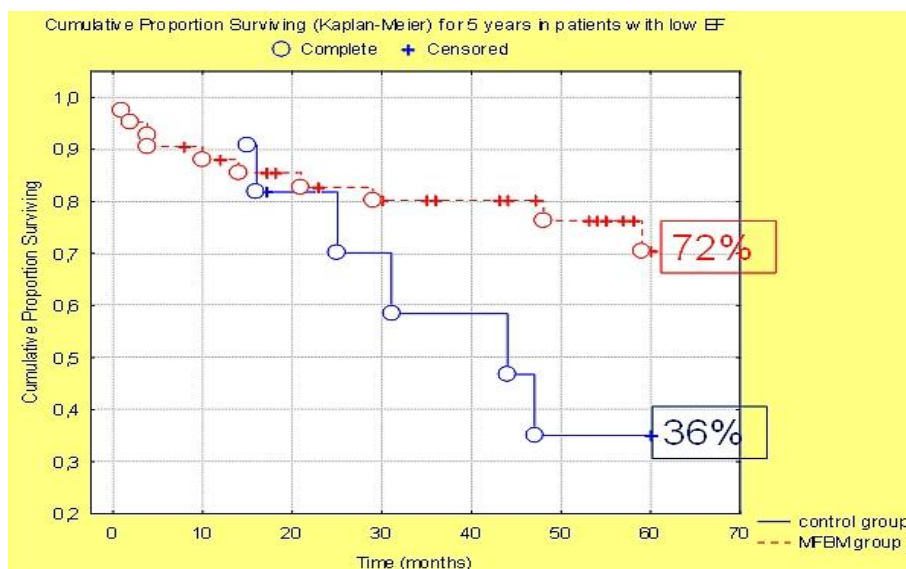


Рисунок 3 — Кумулятивная доля выживших (кривые Каплана-Майера)

за пять лет наблюдения ( $p = 0,0331$ , Log-Rank = 13,385)

Важные показатели в оценке результатов любого нового метода лечения — выживаемость и качество жизни больных с ХСН. Через 60 месяцев наблюдения в подгруппе

интракоронарного применения клеток АМФКМ (подгруппа лечения) были живы 72 (72%) пациентов из 100. В подгруппе сравнения — были живы 8 (36%) пациентов из 22. Эти различия в выживаемости пациентов были статистически значимыми ( $p = 0,0331$ , Log-Rank = 13,385).

Второй важный показатель — качество жизни больных с ХСН по данным Миннесотского опросника, который показал статистически значимую положительную динамику в течение 24 месяцев наблюдения. По данным опросника SF 36 также было отмечено статистически значимое улучшение показателей физического функционирования больных с ХСН. Важно отметить, что 50% пациентам из подгруппы лечения выполнялась плановая госпитализация для обследования и при необходимости коррекция медикаментозной терапии 1 раз в год, среднее время госпитализации 10 дней. Оставшиеся 50% пациентов не требовали госпитализации, обследование было выполнено в амбулаторном режиме. В подгруппе лечения за время наблюдения (в среднем 2 года) случаев экстренной госпитализации зарегистрировано не было. В подгруппе сравнения более 80% пациентов требовали экстренной госпитализации в течение года наблюдения, 30% требовали повторной госпитализации в течение этого же года.

Третий важный показатель — это положительная динамика функционального класса ХСН, которая сопровождалась статистически значимыми изменениями пройденной дистанции за 6 минут (медиана исходной дистанции 276 метров): +79 метров (медиана дистанции 355 метров) через 12 месяцев, +120 метров (медиана дистанции 396 метров) через 24 месяца. По данным ЭХОКГ на фоне значимого улучшения сократимости ЛЖ (ФВ +4% через 12 месяцев, +5 через 24 месяца) были отмечены признаки его «обратного» ремоделирования (уменьшение размеров сердца) и снижения давления в легочной артерии.

На основании представленных здесь собственных данных по использованию трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения клеток АМФКМ у пациентов с постинфарктной ХСН мы можем сформулировать современную концепцию хирургической помощи этой многочисленной и тяжелой группе больных. Максимальная стабилизация состояния больных с ХСН с помощью медикаментозных и иных методов с последующим интракоронарным введением АМФКМ, которое оказывает положительное влияние на клиническое состояние больных ХСН и может быть рекомендована как один из основных компонентов хирургического лечения таких пациентов.

Нами разработаны следующие показания для проведения трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения АМФКМ у пациентов с ХСН:

- ФВ ЛЖ <50%;
- диастолический размер ЛЖ >60 мм, систолический размер ЛЖ >50 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ >200 мл, конечно-систолический объем ЛЖ >100 мл;

- стабильные пациенты ХСН II–IV ФК по NYHA;
- переносимость рекомендованной медикаментозной терапии ХСН;
- отсутствие возможности проведения АКШ или ЧКВ;
- интеллектуально и психически сохранные пациенты.

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- острый миокардит;
- прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии;
- поражение ствола ЛКА;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
- заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- непереносимость гидроксипроксиэтилкрахмала;
- инфекционные заболевания.

Мы включили в показания к применению клеток АМФКМ относительно небольшие размеры ЛЖ и ФВ <50%. По нашим данным, чем меньше размер сердца и выше ФВ ЛЖ, тем более выражен процесс «обратного» ремоделирования после применения АМФКМ, который может привести к полной нормализации этих показателей. Мы наблюдали уменьшение размера ЛЖ до нормальных значений у ряда больных с относительно небольшими размерами сердца. Такой же вывод нами сделан и по ФВ ЛЖ. Поэтому мы не поддерживаем мнение ряда зарубежных авторов, что клеточная терапия эффективно только у больных с выраженной дилатацией ЛЖ (КДО более 300 мл). Чем раньше больному выполнено интракоронарное введение АМФКМ, тем результат будет лучше. На основании разработанного алгоритма данный метод можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

### **Оценка эффективности и безопасности выполнения операции АКШ с применением клеточных методов у больных ИБС**

По результатам обследования пациентов принималось решение об объеме оперативного вмешательства. Данные представлены в таблице 17.

Данные о побочном действии клеток АМФКМ после эпикардиального введения во время операции АКШ мало. Поэтому нами была изучена безопасность имплантации АМФКМ во время операции АКШ. Было проведено изучение динамики маркеров интраоперационного повреждения миокарда. Уровень тропонина I, КФК-МВ, миоглобина оценивался на первые и третьи сутки послеоперационного периода. Динамика указанных лабораторных показателей не имела статистически значимых различий в подгруппах наблюдения ( $p = 0,636$ ).



Таблица 17 — Характеристика оперативного вмешательства в группе III (интраоперационное применение АМФКМ)

Показатели	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		Р
Количество шунтов (n)	111		61		35		0,64
Количество шунтов на одного пациента	3,08		2,44		1,82		0,57
Резекция аневризмы**	1	3%	4	16%	2	12%	0,3
Аноксия* минут	76 ± 18	38–130	74 ± 22	60–144	85 ± 17	59–117	0,04
Время ИК* минут	131 ± 39	188	123 ± 20	91–160	146 ± 30	113–228	0,09
Самостоятельное восстановление серд. деят. **	30	83%	21	84%	13	77%	0,43
Особенности операции							
Неполная реваскуляризация **	2	6%	1	4%	2	12%	>0,05
Без ВГА **	3	8%	1	4%	0	0	
Выраж. кальциноз **	1	3%	0	0	1	6%	
Тех. сложности **	3	8%	2	8%	1	6%	
Интраоперационный ОИМ**	2	6%	0	—	0	—	0,31
ВАБК**	4	11%	0	—	4	24%	0,05
Переливание ЭР. массы (интраоп.)**	12	33%	4	16%	4	24%	0,33
Примечание — * — ср. знач ± St.Dev./интервал; ** — n/%.							

Время искусственного кровообращения, частота самостоятельного восстановления синусового ритма, динамика отделяемого по дренажам на 1 и 2-е сутки послеоперационного периода не имели статистической разницы в подгруппах наблюдения. Проведенный дисперсионный анализ показателей ЭХОКГ (ФВЛЖ, КДР<sub>инд.</sub>, КСР<sub>инд.</sub>, КДО<sub>инд.</sub>, КСО<sub>инд.</sub>, кинетика миокарда) в послеоперационном периоде показал, что пациенты в подгруппах исследования не имели статистически достоверных различий по указанным характеристикам ( $p > 0,05$ ). Следовательно, дополнительная имплантация аутологичных клеток не оказала влияния на эхокардиографическую картину пациентов в подгруппах 1 и 2, по сравнению с подгруппой 0.

Частота осложнений в послеоперационном периоде представлена в таблице 18.

Таблица 18 — Частота осложнений в послеоперационном периоде в группе III

Показатели	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		p
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	
Гидроторакс**	3	8%	4	16%	4	18%	0,51
Гидроперикард**	0	—	1	4%	3	12%	0,12
Рестернотомия**	0	—	2	8%	0	—	0,08
Нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде**	—	—	—	—	—	—	>0,05
ТП	4	11%	0	—	0	—	
ФП	8	22%	4	16%	9	41%	

Примечание — \*\* — n/%; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий.

Длительность пребывания в реанимационном отделении (РО) и в стационаре (койко-день) не имела статистически значимых различий между подгруппами ( $p > 0,05$ ).

Оценка систолической и диастолической функции миокарда, состояние клапанного аппарата через 1 год наблюдения была проведена с помощью ЭХОКГ. Были выявлены статистически значимые различия уменьшения ИММЛЖ ( $p = 0,018$ ) между подгруппами 1 и 2 и подгруппой 0. Через 1 год наблюдения в подгруппе 1 данный показатель снизился с  $160,3 \pm 48$  г/м<sup>2</sup> до  $142,5 \pm 49,5$  г/м<sup>2</sup>, в подгруппе 2 — с  $134,4 \pm 30,8$  г/м<sup>2</sup> до  $129,5 \pm 34,5$  г/м<sup>2</sup>, в подгруппе 0 — увеличился с  $118,4 \pm 28,8$  г/м<sup>2</sup> до  $129,2 \pm 34,5$  г/м<sup>2</sup>. Указанные изменения представлены на рисунке 4.

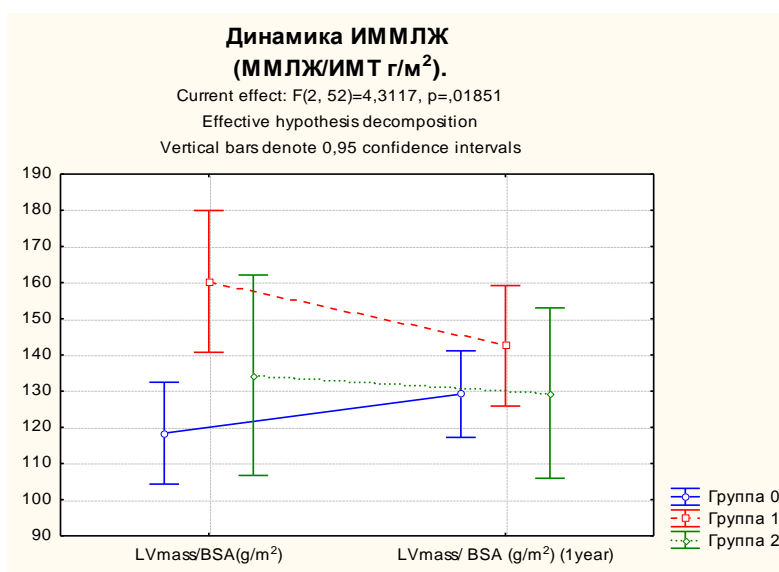


Рисунок 4 — Динамика ИММЛЖ в группе III через 12 месяцев наблюдения

Ряд параметров, которые характеризуют систолическую функцию ЛЖ, имел тенденцию к улучшению в подгруппах 1 и 2. В подгруппе 1 было отмечено уменьшение  $KDP_{инд.}$  с  $3,13 \pm 0,49 \text{ см/м}^2$  до  $3,04 \pm 2,47 \text{ см/м}^2$ . В подгруппе 2 — уменьшение  $KDP_{инд.}$  с  $2,82 \pm 0,25 \text{ см/м}^2$  до  $2,77 \pm 0,3 \text{ см/м}^2$ , в группе 0 данный показатель остался без изменений. Исходно,  $KDP_{инд.}$  в подгруппах 1 и 2 был достоверно ( $p = 0,02$ ) больше по сравнению с группой 0. Схожая положительная динамика была получена при анализе показателей  $KCP_{инд.}$ ,  $KDO_{инд.}$ ,  $KCO_{инд.}$ .

При оценке диастолической функции миокарда ЛЖ были получены следующие показатели. Скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (волна E) имела тенденцию к увеличению в подгруппе 1 ( $0,61 \pm 0,14 \text{ мс}$  —  $0,74 \pm 0,2 \text{ мс}$ ) и подгруппе 2 ( $0,64 \pm 0,15 \text{ мс}$  —  $0,81 \pm 0,3 \text{ мс}$ ) по сравнению с подгруппой 0 ( $0,69 \pm 0,19 \text{ мс}$  —  $0,72 \pm 0,2 \text{ мс}$ ) через 12 месяцев наблюдения. Средний показатель скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (волна A) уменьшился в подгруппе 1 ( $0,73 \pm 0,16 \text{ мс}$  —  $0,71 \pm 0,2 \text{ мс}$ ) и в подгруппе 2 ( $0,85 \pm 0,2 \text{ мс}$  —  $0,73 \pm 0,2 \text{ мс}$ ) и не изменился в подгруппе 0 через 12 месяцев наблюдения. На рисунке 5 базовый показатель диастолической функции ЛЖ отношение E/A в подгруппе 1 увеличился с  $0,94 \pm 0,48$  до  $1,2 \pm 0,6$ , в подгруппе 2 — с  $0,77 \pm 0,17$  до  $1,18 \pm 0,5$  и в подгруппе 0 — с  $0,91 \pm 0,42$  до  $1,0$ . Обращает внимание, что в подгруппе 2, при исходно более низких показателях по сравнению с подгруппами 0 и 1, отмечалось значительное его увеличение в течении срока наблюдения.

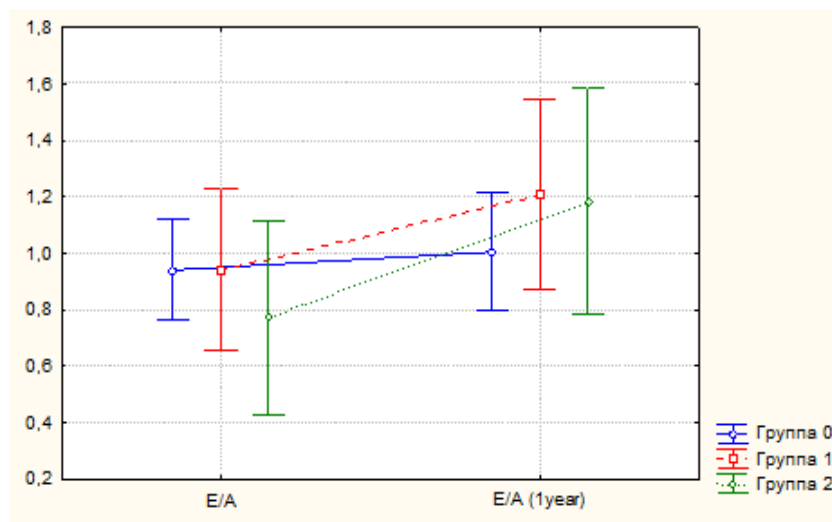


Рисунок 5 — Динамика показателей E/A в группе III через 12 месяцев наблюдения

Пациентам группы III оценивалась динамика переносимости физических нагрузок в течение периода наблюдения. Полученные данные теста с 6-минутной ходьбой в динамике закономерно улучшились у всех пациентов и не имели статистически значимых различий между подгруппами ( $p = 0,17$ ). Когда пройденную за 6 минут дистанцию сравнили с должной

величиной в зависимости от возраста, веса, роста, индекса массы тела (разница между указанными величинами была обозначена как дефицит пройденных метров), то в подгруппе 0 указанный показатель составил 86,8 метров, в подгруппе 1 — 8,64 метра и в подгруппе 2 — 61 метр. Эта разница между подгруппами была статистически значимой ( $p = 0,04$ ).

Исходно у пациентов в группе III превалировал III функциональный класс стенокардии напряжения. Через 1 год после проведенного лечения в подгруппе 0 у 5 пациентов отмечалась стенокардия напряжения II функционального класса и у 2 пациентов — I функционального класса. В процентном соотношении указанные данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Динамика клинического состояния пациентов в группе III

Стенокардия напряжения ФК через год**	АКШ n = 36		АКШ+АМФКМ n = 48		$\Delta p$
	I**	2	6%	0	
II**	5	16%	1	2%	$p = 0,001$
Примечание — ** — n/%; $\Delta p$ — статистическая достоверность динамики указанного показателя.					

Рецидив стенокардии напряжения был отмечен у 5 пациентов из подгруппы 0. Среднее значение срока рецидива составило  $6,2 \pm 2,9$  (1–11) мес. В подгруппах с дополнительной имплантацией АМФКМ подобный случай был отмечен в подгруппе 1. Особое внимание было уделено оценке проходимости коронарных шунтов через 1 год после проведенного лечения. Оценка влияния дополнительной имплантации АМФКМ на проходимость шунтов была проведена в двух группах: контрольная группа 0 (АКШ) и группах применения клеток АМФКМ (АКШ + АМФКМ). Полученные данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 — Проходимость шунтов в группе III через 12 месяцев наблюдения

Показатели	АКШ (n = 36)	АКШ + АМФКМ (n = 48)
Количество выполненных шунтов (n)	111	96
Количество состоятельных шунтов в подгруппах наблюдения (n)	97 (87%)	91 (95%)
Количество не работающих шунтов (n)	14 (13%)	5 (5%)

97 (87%) из 111 выполненных шунтов были проходимы у пациентов подгруппы 0 через 1 год наблюдения. 91 (95%) из 96 выполненных шунтов были проходимы в подгруппе

применения клеток АМФКМ (подгруппа 1 + подгруппа 2) через 1 год наблюдения. Это различие между подгруппами было статистически значимым ( $p = 0,037$ ).

Полученные данные выявили следующую закономерность — наличие персистирующей диастолической дисфункции ЛЖ в течение 12 месяцев наблюдения было напрямую связано с проходимостью коронарных шунтов. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Связь между персистирующей диастолической дисфункцией ЛЖ и состоятельностью шунтов после операции АКШ в группе III

Пациенты	Подгруппа 0	Подгруппа 1	Подгруппа 2
Исходное число пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ (n)	19	16	15
Сохранение диастолической дисфункцией ЛЖ через 1 год наблюдения (n)	15 (79%)	7 (44%)	3 (20%)
Количество пациентов с несостоятельными шунтами / при сохранении диастолической дисфункцией ЛЖ через 1 год наблюдения (n)	10/8	2/1	1/0

Из 13 пациентов с нефункционирующими коронарными шунтами через 1 год наблюдения у 9 (70%) была выявлена персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ. Статистический анализ указанных параметров показал, что персистирующая диастолическая дисфункция ЛЖ значимо влияет на продолжительность функционирования коронарных шунтов после АКШ ( $p = 0,04$ ).

Через 1 год, ряду пациентов группы III при проявлении стенокардии на уровне 2 функционального класса было выполнено стентирование коронарных артерий. Полученные данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Частота выполнения стентирования коронарных артерий в группе III через 1 год наблюдения

Пациенты	Подгруппа 0 n = 36		Подгруппа 1 n = 25		Подгруппа 2 n = 23		p
	n	%	n	%	n	%	
n**	5	16%	1	4%	0	0	0,53
Примечание —** — n/%; Δp — статистическая достоверность динамики указанного показателя.							

Качество жизни по данным Сиэтлского опросника улучшилось во всех подгруппах исследования. Однако, при анализе динамики показателей «физические ограничения, PL» ( $p = 0,008$ ) и «частоты приступов стенокардии, AF» ( $p = 0,03$ ) отмечены статистически значимые различия в подгруппах 1 и 2 по сравнению с подгруппой 0. При более низких исходных показателях качества жизни по шкале «физические ограничения, PL» в подгруппе 2 ( $28,9 \pm 11,1$ ) и подгруппе 1 ( $36,8 \pm 6,4$ ) был отмечен значимый прирост, который составил  $73,3 \pm 8,7$  и  $60,2 \pm 5,03$  соответственно. В подгруппе 0 средний показатель «физические ограничения, PL» увеличился с  $39,6 \pm 3,5$  до  $53,5 \pm 2,7$ . Для показателей «частоты приступов стенокардии, AF» общая тенденция была схожа с динамикой предыдущего показателя. В подгруппе 2 исходный показатель увеличился с  $6,7 \pm 17,6$  до  $96,7 \pm 14,02$ . В подгруппе 1 повышение среднего показателя отмечено с  $45,5 \pm 10,2$  до  $94,4 \pm 8,09$ . В подгруппе 0 с  $48,7 \pm 5,5$  до  $80,3 \pm 4,4$ .

Исходно у большинства пациентов включенных в исследование был III ФК стенокардии напряжения. Через 12 месяцев после проведенного лечения в подгруппе 0 у 5 (16,4%) пациентов была выявлена стенокардия напряжения II фк., в подгруппе 1 у 1 (4%) пациента была выявлена стенокардия напряжения II фк. Этим пациентам из подгруппы 0 и из подгруппы 1 было выполнено ЧКВ. В подгруппе 2 подобных случаев отмечено не было.

Через 12 месяцев в подгруппах с дополнительной интраоперационной имплантацией клеток АМФКМ были проходимы 91 (95%) из 96 шунтов, в подгруппе сравнения — 97 (87%) из 111 шунтов ( $p = 0,037$ ). Здесь важно подчеркнуть, что впервые установлена статистически значимая корреляция ( $p = 0,04$ ) между персистирующей диастолической дисфункцией ЛЖ I типа и несостоятельностью шунтов через 12 месяцев наблюдения. Следовательно, нормализация диастолической функции ЛЖ имеет важное прогностическое значение.

По всем шкалам Сиэтлского опросника качества жизни была отмечена положительная динамика у пациентов группы III. Однако динамика показателей шкалы ограничения физических нагрузок (PL) и шкалы частоты приступов (AF) показали статистически значимо лучшую динамику у пациентов из подгрупп применения АМФКМ в сравнении с подгруппой сравнения 0. При этом, наилучшую динамику показателей качества жизни показала подгруппа 2.

Применение клеточных методов во время операции АКШ выглядит очень привлекательно, так как сочетает в себе два основных и эффективных способа введения АМФКМ: эпикардальное (интрамиокардиальное) и через наложенные шунты (интракоронарное). Важно подчеркнуть, что применение клеток АМФКМ при этом происходит на остановленном сердце. При таких условиях более 60 % введенных стволовых клеток остаются в сердце (Teng C.J. et al., 2006) и позитивно влияют на процессы

неоангиогенеза и кардиомиогенеза, усиливая эффект прямой реваскуляризации миокарда. Нами разработаны следующие показания для интраоперационного применения АМФКМ у пациентов ИБС:

- мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет;
- стабильная стенокардия напряжения 3–4 ФК;
- стабильная ХСН II–III ФК;
- невозможность выполнения полной реваскуляризации;
- две и более стенозированные коронарные артерии по данным ангиографического исследования с анатомией подходящей для выполнения АКШ;
- ФВ ЛЖ >30%;
- КДР ЛЖ <70мм, КСР ЛЖ <50мм.

Противопоказания для применения клеток АМФКМ:

- заболевания костного мозга;
- острый коронарный синдром;
- ХСН IV ФК по NYHA;
- уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
- заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- непереносимость гидроксипропилкрахмала;
- патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
- инфекционные заболевания.

На основании разработанного алгоритма данный метод можно рекомендовать для внедрения в практическое здравоохранение.

## ВЫВОДЫ

1. Интракоронарное и интрамиокардиальное применение аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга являются научно – обоснованными и безопасными методами, которые могут быть рекомендованы для эффективного лечения больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной стенокардией и для повышения эффективности хирургического лечения ишемической болезни сердца.
2. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга приводит к обратному ремоделированию левого желудочка и повышает пятилетнюю выживаемость больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (кумулятивная доля выживших за 60 месяцев наблюдения 72% против 36% при стандартном лечении, (p = 0,0331, Log-Rank = 13,385).
3. Трехсосудистый неокклюзионный метод интракоронарного введения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга значительно улучшает качество жизни больных с

постинфарктной хронической сердечной недостаточностью по данным Миннесотского опросника и пациентов с рефрактерной стенокардией по данным опросника SF 36, что проявляется снижением ее функционального класса, зависимости от приема нитроглицерина и улучшением кровоснабжения сердца по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технетрилом.

4. Интраоперационное применение клеток аутологичной моноклеарной фракции костного мозга (в виде интрамиокардиального и интракоронарного введений) повышает эффективность операции аорто-коронарного шунтирования, улучшая проходимость шунтов, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, способствует улучшению качества жизни и снижению рецидивов заболевания.
5. Разработаны показания, противопоказания и алгоритм подготовки к лечению аутологичной моноклеарной фракцией костного мозга больных ишемической болезнью сердца и ее осложнениями для получения максимальной эффективности предлагаемых методов и минимизации возможных осложнений.
6. Безопасность клинического применения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у пациентов с ишемической болезнью сердца подтверждена при наблюдении до 20 лет, не было выявлено риска онкологических заболеваний, кальцификации сердца, фиброзирования легких.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Получение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения выполняется в изолированной системе трех гематологических контейнеров в градиенте плотности гидроксипропилкрахмала с использованием двух последовательных циклов центрифугирования.
2. Получение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга для интраоперационного применения выполняется в изолированной системе четырех гематологических контейнеров в градиенте плотности гидроксипропилкрахмала с использованием одного цикла центрифугирования.
3. Для трехсосудистого неокклюзионного метода интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга забор костного мозга осуществляется из верхней трети грудины и передней трети крыла подвздошной кости в количестве 140 мл, для интраоперационного применения забор костного мозга выполняется из верхней трети грудины в количестве 70 мл до выполнения операционного разреза кожи.



4. Показаниями для выполнения клеточных методов с использованием аутологичной моноклеарной фракции костного мозга у больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью является размер сердца: КДР ЛЖ >60 мм, КСР ЛЖ >50 мм, КДО ЛЖ > 200 мл, КСО ЛЖ >100 мл. Своевременное выполнение интракоронарного введения аутологичной моноклеарной фракции костного мозга приводит к полной нормализации размеров левого желудочка.
5. Интраоперационное применение аутологичной моноклеарной фракции костного мозга в виде субэпикардального и интракоронарного введений является оптимальным для повышения эффективности оперативного лечения.
6. Клинический эффект от клеточных технологий с применением аутологичной моноклеарной фракции костного мозга появляется через 12 месяцев и сохраняется в течение 3 и более лет, поэтому необходим ежегодный контроль состояния пациентов для определения показаний к повторному лечению. Если у больных хронической сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией к 12 месяцам не получено положительного эффекта, такие пациенты являются «нереспондерами» и им надо рекомендовать другие методы лечения.
7. Пациентам с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью и рефрактерной стенокардией проводится амбулаторная подготовка (медикаментозное лечение, контроль факторов риска, коррекция образ жизни), целью которой является стабилизация состояния пациентов перед применением аутологичных клеточных методов лечения. При недостижении стабилизации эти методы не применяются.
8. Противопоказания для применения клеток АМФКМ:
  - заболевания костного мозга;
  - острый коронарный синдром;
  - острый миокардит;
  - прогрессирующие системные заболевания с развитием кардиомиопатии;
  - поражение ствола ЛКА;
  - уровень гликированного гемоглобина более 7,6 мкм/моль/л;
  - заболевания с нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
  - непереносимость гидроксипропилкрахмала;
  - патология с прогнозируемой продолжительностью жизни до 3 лет;
  - инфекционные заболевания.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Седов, В. М. Эффективность использования аутологичных мононуклеаров костного мозга в лечении больных с ИБС / В. М. Седов, А. С. Немков, Б. В. Афанасьев, О. Г. Зверев, А. О. Нестерко, Л. М. Фрегатова, С. А. Белый [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2006. — Т. 165, № 4. — С. 11–14.
2. Седов, В. М. Эффективность клеточной терапии с использованием аутологичных мононуклеаров костного мозга в комплексном лечении больных с ИБС / В. М. Седов, А. С. Немков, Б. В. Афанасьев, О. Г. Зверев, С. А. Белый [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 112–116.
3. Немков, А. С. Гибергация и станнинг — особые формы существования миокарда при ИБС. Часть 1. Гибернация / А. С. Немков, Д. А. Яковлев, А. И. Борисов, С. А. Белый // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10, № 2 (38). — С. 5–12.
4. Немков, А. С. Гибергация и станнинг — особые формы существования миокарда при ИБС. Часть 2. Станнинг / А. С. Немков, Д. А. Яковлев, А. И. Борисов, С. А. Белый // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10, № 3 (39). — С. 4–9.
5. Седов, В. М. Изменение показателей перфузии миокарда после интракоронарного введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга больным ИБС. Пятилетнее наблюдение / В. М. Седов, С. Н. Бурнос, А. С. Немков, С. А. Белый [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10, № 2 (38). — С. 19–23.
6. Бурнос, С. Н. Фракция выброса и размеры ЛЖ после интракоронарного введения аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга у больных с ИБС со сниженной фракцией выброса / С. Н. Бурнос, А. С. Немков, С. А. Белый [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2011. — Т. 170, № 4. — С. 16–19.
7. Немков, А. С. Качество жизни у больных с ИБС после применения клеточной терапии / А. С. Немков, С. А. Белый, Ю. А. Нестерук [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2012. — Т. 171, № 1. — С. 16–20.
8. Седов, В. М. Отдаленные результаты клинического применения аутологичной мононуклеарной фракции костного мозга для регенеративной терапии больных с ИБС / В. М. Седов, А. С. Немков, Б. В. Афанасьев, С. А. Белый [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2012. — Т. 171, № 5. — С. 11–19.
9. Немков, А. С. Гибернация и станнинг — особые формы существования миокарда при ИБС. — Часть 3. Изменения в миокарде ЛЖ в отдаленные сроки после операции аортокоронарного шунтирования / А. С. Немков, Д. А. Яковлев,

- О. В. Юдина, С. А. Белый [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2013. — Т. 12, № 4 (48). — С. 41–49.
10. Нестерук, Ю. А. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда ЛЖ после интракоронарного введения аутологичных мононуклеаров костного мозга / Ю. А. Нестерук, А. С. Немков, С. А. Белый [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13, № 3 (51). — С. 23–30.
11. Немков, А. С. Имплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ИБС в сочетании с аортокоронарным шунтированием / А. С. Немков, С. А. Белый, В. В. Комок [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2015. — Т. 174, № 6. — С. 85–88.
12. Комок, В. В. Клеточные технологии в комбинированном лечении ИБС / В. В. Комок, С. А. Белый, О. А. Гриненко, А. С. Немков // Практическая медицина. — 2015. — № 3–2 (88). — С. 10–16.
13. Белый, С. А. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности — современное состояние проблемы / С. А. Белый, В. В. Комок // Кардиология. — 2018. — Т. 58, № S4. — С. 46–54.
14. Белый, С. А. Клеточная терапия в комплексном лечении пациента с ДКМП. Клиническое наблюдение / С. А. Белый, В. И. Лукашенко, В. В. Комок, Г. Г. Хубулава // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № S4. — С. 59–64.
15. Комок, В. В. Оценка безопасности трансплантации аутологичных мононуклеаров костного мозга в комбинированном лечении ИБС. Результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS) / В. В. Комок, Н. С. Буненков, С. А. Белый [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 112–120.
16. Комок, В. В. Оценка эффективности комбинированного лечения ИБС — аортокоронарное шунтирование, трансплантация аутологичных мононуклеаров костного мозга: результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования (TAMIS) / В. В. Комок, Н. С. Буненков, С. А. Белый [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2019. — Т. 21, № 4. — С. 54–66.
17. Буненков, Н. С. Роль тропонина I в выборе хирургической тактики после операций коронарного шунтирования (по результатам исследования AMIRI-CABG) / Н. С. Буненков, В. В. Комок, С. А. Белый [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2020. — Т. 19, № 4 (76). — С. 20–28.
18. Буненков, Н. С. Сравнение трех типов операций коронарного шунтирования: первые данные исследования AMIRI-CABG / Н. С. Буненков, В. В. Комок,

- А. В. Соколов, А. А. Карпов, А. М. Сиддиков, В. А. Костевич, Н. П. Горбунов, В. И. Лукашенко, С. А. Белый, А. Е. Кобак, А. С. Немков, Г. Г. Хубулава // Клиническая и экспериментальная хирургия: журнал имени академика Б. В. Петровского. — 2020. — Т. 8, № 4 (30). — С. 55–64.**
19. Буненков, Н. С. Прогностическое значение тропонина I после операций коронарного шунтирования (по результатам исследования AMIRI — CABG) / Н. С. Буненков, В. В. Комок, С. А. Белый [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 91–100.
20. Немков, А. С. Использование аутологичных стволовых клеток костного мозга в лечении больных ИБС и ДКМП / А. С. Немков, В. М. Седов, Б. В. Афанасьев, Л. М. Фрегатова, О. Г. Зверев, С. А. Белый [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 43–44.
21. Юдина, О. В. Динамика перфузии миокарда при интракоронарной трансплантации стволовых клеток / О. В. Юдина, Е. И. Кареткина, В. Е. Савелло, С. А. Белый, А. С. Немков, Д. А. Яковлев, Е. А. Шлойдо, Е. В. Медведева, А. А. Супренкова, И. Ю. Иванов // Трансляционная медицина. — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 38.
22. Комок, В. В. Оценка эффективности применения аутологичных мононуклеаров костного мозга в сочетании с аортокоронарным шунтированием у пациентов с коронарной и сердечной недостаточностью / В. В. Комок, А. С. Немков, С. А. Белый, Ю. А. Нестерук, В. И. Филатов // В книге: «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В. И. Колесова до наших дней»: сборник тезисов; под редакцией С. Ф. Багненко, А. С. Немкова. — 2014. — С. 17–18.
23. Немков, А. С. Способ лечения острого инфаркта миокарда при поздней госпитализации / А. С. Немков, С. А. Белый, Е. В. Бабенко, Р. А. Азовцев, В. А. Крейль, В. И. Лукашенко, Ю. А. Нестерук, В. В. Комок, Н. С. Буненков // В книге: «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В. И. Колесова до наших дней»: сборник тезисов; под редакцией С. Ф. Багненко, А. С. Немкова. — 2014. — С. 28–29.
24. Комок, В. В. Комплексная оценка безопасности, эффективности клеточной терапии при лечении ишемической болезни сердца / В. В. Комок, А. С. Немков, С. А. Белый, Н. С. Буненков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2017. — Т. 19, № 5. — С. 184.
25. Комок, В. В. Аутологичные мононуклеары костного мозга в комбинированном лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточности (предварительные результаты рандомизированного слепого, плацебоконтролируемого

исследования) / В. В. Комок, А. С. Немков, С. А. Белый, Н. С. Буненков // Гены и Клетки. — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 126.

- 26. Nemkov, A. S. Correction of coronary endothelial dysfunction is a possible accessory mechanism for cellular therapy of the heart / A. S. Nemkov, S. A. Belyi, V. V. Komok et al. // Cellular Therapy and Transplantation. — 2016. — Т. 5, № 2. — С. 33–39.**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ	— операция аорто-коронарное шунтирование
АМФКМ	— аутологичная мононуклеарная фракция костного мозга
ГЭК	— гидроксипропилкрахмал
ИЛЖ	— искусственный левый желудочек
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	— конечно-диастолический объем
КДР	— конечно-диастолический размер
КСО	— конечно-систолический объем
КСР	— конечно-систолический размер
КДОинд	— индекс конечно-диастолического объема
КДРинд	— индекс конечно-диастолического размера
КСОинд	— индекс конечно-систолического объема
КСРинд	— индекс конечно-систолического размера
ЛЖ	— левый желудочек сердца
ЛКА	— левая коронарная артерия
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФСт	— рефрактерная стенокардия
СНС	— симпатическая нервная система
СРБ	— с реактивный белок
ФВ	— фракция выброса
ФК	— функциональный класс
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ССС	— Канадское общество кардиологов
НУНА	— Нью-Йоркская ассоциация кардиологов